



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06009407 A**(43) Date of publication of application: **18.01.94**

(51) Int. Cl. **A61K 31/65**
A61K 9/00
A61K 9/54

(21) Application number: **05062500**(22) Date of filing: **01.03.93**(30) Priority: **02.03.92 US 92 844109**(71) Applicant: **AMERICAN CYANAMID CO**

(72) Inventor: **SHETH NITIN V**
VALOROSE JR JOSEPH J
ELLWAY KEITH A
GANESAN MADURAI G
MOONEY KIERAN G
JOHNSON JERRY B

**(54) PULSATILE ONCE-A-DAY DELIVERY SYSTEM
 FOR MINOCYCLINE**

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a medicine delivery system containing 7-dimethyl-6-deoxy-6-demethyltetracycline or a non-toxic acid addition salt thereof.

CONSTITUTION: This medicine delivery system containing 7-dimethyl-6-deoxy-6-demethyltetracycline or a non-toxic acid addition salt thereof comprises the mixture of a minor proportion of slow-release blended polymer coated spherical granules adapted to release a part of the minocycline in a medium having a pH of below 3.9 and the rest in the pH range of from about 4.0 to about 7.5 and a major proportion of coated or uncoated quick-release granules adapted to release the minocycline in a medium having a pH of less than about 3.9, and oral dosage unit form capsules containing the above ingredient. The system and composition can provide increased therapeutic blood levels of the

minocycline for at least about 24hr only by administering the system or composition of a test object once a day without relating to whether the patient eats foods or fasts. Methods for preparing the system and composition are further provided.

COPYRIGHT: (C)1994,JPO

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-9407

(43)公開日 平成6年(1994)1月18日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/65	A D Z	9360-4C		
9/00	D	7329-4C		
9/54		7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数3(全 22 頁)

(21)出願番号	特願平5-62500	(71)出願人	591000791 アメリカン・サイアナミド・カンパニー AMERICAN CYANAMID C OMPANY アメリカ合衆国ニュージャージー州07470 ウェイン・ワンサイアナミドプラザ(番地 なし)
(22)出願日	平成5年(1993)3月1日	(72)発明者	ニテイン・パディラル・シエス アメリカ合衆国ニューヨーク州10940ミド ルタウン・ホイットマンコート38
(31)優先権主張番号	8 4 4 1 0 9	(74)代理人	弁理士 小田島 平吉
(32)優先日	1992年3月2日		
(33)優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ミノサイクリンの拍動性の1日1回の送出系

(57)【要約】

【目的】 7-ジメチル6-デオキシ6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩を含有する薬剤の送出系の提供。

【構成】 小さい比率の、3.9以下のpHを有する媒質の中でミノサイクリンの一部分を解放し、そして約4.0～約7.5の範囲において残部を解放するように適合した遅い解放性の配合されたポリマー被覆球形顆粒と、大きい比率の、約3.9より小さいpHを有する媒質の中でミノサイクリンを解放するように適合した被覆または未被覆の急速解放性顆粒との混合物、および上のものを含有する経口的投与形態のカプセルからなる、7-ジメチル6-デオキシ6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩を含有する薬剤の送出系が提供される。これらの系および配合物は、患者が食事をしているか、あるいは断食しているかに無関係に、被検体に1日1回投与スルダケデ、ミノサイクリンの治療の増大した血液レベルを少なくとも約24時間の間提供する。これらの系および配合物の調製方法が同様に提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 治療の有効血液濃度レベルの7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩を約24時間までの持続期間の間供給するように適合した改良された薬剤の送出系であって、

(A) (A) および (B) の合計100重量部当たり51~80重量部の初期配合の治療的有效数の急速解放性顆粒、前記急速解放性顆粒は、

(a) (i) 有効量の少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤、および (i i) 前記急速解放性顆粒の上にまたはその中に存在する、有効抗バクテリア量の7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩からなり、前記急速解放性顆粒は約3.9より小さいpHを有する媒質の中で前記テトラサイクリンまたはその塩を実質的に完全に解放するように適合している、および

(B) (A) および (B) の合計100重量部当たり20~49重量部の二次的配合の治療的有效数の配合されたポリマー被覆球形顆粒、前記球形顆粒は、

(a) (A) (a) (i) と同一であるか、あるいは異なることができる、独立の有効量の少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤、および (i i) 前記被覆球形顆粒の上にまたはその中に存在する、独立の有効抗バクテリア量の7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩、および

(b) 前記被覆球形顆粒 (B) 上の少なくとも2種のポリマーの配合物からなる実質的に均一なpH感受性被膜、前記ポリマーの一方は非pH感受性でありかつ水の中で急速に腐食され、そして前記ポリマーの他方はpH感受性でありかつ約4.5~約6.5の範囲のpHを有する媒質の中で腐食される；これにより前記被覆球形顆粒は前記テトラサイクリンの多少を約1.0~約3.0の範囲のpHを有する媒質の中で解放し、そして残部を約4.5~約6.5の範囲のpHを有する媒質の中で急速に解放するように適合する、からなる、改良された薬剤の送出系。

【請求項2】 請求項1の薬剤の送出系を温血哺乳動物に投与することからなる、治療的有效レベルの7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩を温血哺乳動物の血流の中に約24時間の間維持する方法。

【請求項3】 工程：

(I) (a) (i) 有効量の少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤、および (i i) 有効抗バクテリア量の7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩を配合し、

(b) 生ずる配合物を造粒液体の存在下に造粒し、

(c) 生ずる顆粒を押し出し、

(d) 生ずる押出物を球形にして急速解放性顆粒を形成し、前記急速解放性顆粒は約3.9より小さいpHを有する媒質の中で前記テトラサイクリンまたはその塩を実質的に完全に解放するように適合し、そして

(e) 前記急速解放性顆粒を乾燥する、ことによって、初期配合成分を形成し、そして

(I I) (a) (A) (a) (i) と同一であるか、あるいは異なることができる、独立の有効量の少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤、および (i i) 独立の有効抗バクテリア量の7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩を配合し、

(b) 生ずる配合物を造粒液体の存在下に造粒し、

(c) 生ずる顆粒を押し出し、

(d) 生ずる押出物を球形にして被覆球形顆粒を形成し、

(e) 前記前駆体を乾燥し、

(f) 前記前駆体を実質的に均一な被膜で被覆する、前記被膜は少なくとも2種のポリマーの配合物からなり、前記ポリマーの一方は非pH感受性でありかつ水の中で急速に腐食され、そして前記ポリマーの他方はpH感受性でありかつ約4.5~約6.5の範囲のpHを有する媒質の中で腐食される、ことによって二次配合成分を形成し、そして

(B) 硬質または軟質の外殻のカプセルに、工程 (I) により調製された約51~約80重量部の急速解放性顆粒および工程 (I I) により調製された約20~約49重量部の遅く解放性の顆粒を少なくとも部分的に充填し、そして必要に応じてカプセルを密封することによって、経口的投与形態のコントロールされた解放性の薬剤組成物をそれから調製する、からなる薬剤の送出系を調製する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】 本発明は、7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩類の延長したのための薬剤の送出系 (pharmaceutical delivery systems) に関する。本発明は、主要な比率の急速解放性顆粒を含有するミノサイクリンの初期配合または第1パルス、および小さい比率の配合されたpH感受性および非pH感受性のポリマー被覆球形顆粒からなる、同時に投与される、改良されたカスタム設計された配合物の1日1回の投与により、患者の薬物の治療的血液レベルの濃度を維持する、1日1回の送出系を提供する。主要な比率の急速解放性の初期配合物および小さい比率の遅く解放性の二次ミノサイクリン配合物からなる球形にされた薬剤組成物、ならびに上のすべての形態の経口的投与形態がまた提供される。

【0002】 これらの薬剤の送出系、組成物および経口的投与形態は、小さい比率の入手可能な初期の急速解放性配合物をのみ含有するものと関連して、約24時間ま

での間に治療的範囲においてミノサイクリンの10%より高い血漿レベルを提供し、そしてそれらは食事をしているか、あるいは断食している患者に投与されるかに無関係に、同一のきわめてすぐれた吸収特性を有する。

【0003】テトラサイクリン化合物、7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンおよびその無毒の酸付加塩類は主としてそれらの抗微生物作用において広く使用されている。普通に譲渡されたブース (Boothe) らの米国特許第3, 148, 212号およびペスチ (Pesti) らの米国特許第3, 226, 436号は、ミノサイクリンの調製を記載している。これらの化合物は経口的投与形態において広い用途を達成したが、いくつかの欠点を有する。

【0004】ヒトの被検体におけるミノサイクリンの最小治療的有効血清または血漿濃度は、感染を引き起こす有機体に従い変化する。この濃度は臨床的評価により *in vivo* で決定され、そして微生物学的アッセイにより *in vitro* で決定される。現在、最小治療的有効濃度は約0.1~約1.0mgのミノサイクリン/mlの血清の範囲であると信じられる。

【0005】現在ミノサイクリンの治療に対して感受性であることが知られている有機体は広い範囲のグラム陰性およびグラム陽性のバクテリアを包含し、これらは次のものを包含するが、これらに限定されない：リケッチアの因子（ロッキー山紅斑熱、発疹チフスおよびチフス群、Q熱、リケッチアの痘、ダニ熱；肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*)

(PPLO、イートン (Eaton) 因子、オウム病およびオルニトシスの因子；性病性リンパ肉芽腫および伝染性肉芽腫の因子；回帰熱のスピロヘーター因子（回帰熱ボレリア (*Borrelia recurrentis*)；ラウム (Lyme) 病の因子 (*Borrelia burgdorferi*)、アクネの因子 (*Propionibacterium Corynebacterium* のアクネ)；微生物 *Haemophilus ducreyi* (chancroid)、ペスト菌 (*Yersinia pestis*) および野兎病菌 (*Francisella tularensis*)、以前にはペスト菌 (*Pasteurella pestis*) および野兎病菌 (*Pasteurella tularensis*)、杆状バクテリア (*Baronella bacilliformis*)、バクテロイデス属 (*Bacteroides*) 種、ビブリオ・コルムナ (*Vibrio cholerae*) およびビブリオ・フェツス (*Vibrio fetus*)、ブルセラ属 (*Brucella*) 種、大腸菌 (*Escherichia coli*)、エンテロバクター・アエロゲネス (*Enterobacter aerogenes*) (以前には *Aerobacter aerogenes*)、赤痢菌属 (*Shigella*) 種、ミマ (*Mima*) 種、ヘレレア属

(*Haemella*)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) (呼吸器の感染)、クレブシエラ属 (*Klebsiella*) 種 (呼吸器および泌尿器の感染)、多数のブドウ球菌属 (*Staphylococcus*) 種、例えば、化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) および糞便連鎖球菌 (*Streptococcus faecalis*)、肺炎連鎖球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) (皮膚および柔軟な組織の感染)、淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*)、トレエマ・パリズム (*Treponema pallidum*) およびトレエマ・ペルテヌエ (*Treponema pertenue*) (梅毒およびイチゴ腫)、リステリア菌 (*Listeria monocytogenes*)、クロストリウム族 (*Clostridium*)、炭疽菌 (*Bacillus anthracis*)、紡錘菌 (*Fusobacterium fusiforme*) (Vincentの感染)、アクチノミセス (*Actinomyces*) 種；および急性腸アメーバ症および封入体結膜炎。医師のデスク・レファレンス (*Physician's Desk Reference*)、1987、Medical Economics Company、ニュージャージー州オラデル (PDR第43版)。

【0006】最近の発見が示すように、ミノサイクリンは異なる速度で胃腸管の異なる部分における吸収される。ヒトの患者における挿管の研究により、胃腸管におけるミノサイクリンのバイオアベイラビリティは、胃の中の100%のに基づいて、十二指腸において106%、空腸において80%、そして回腸において58%であることを証明し、ミノサイクリンがより低い胃腸管における吸収を減少することを示す。

【0007】ヒトの胃は断食の被検体において約1時間で空になり、そして食物とともに約4時間で空になる。ミノサイクリンの半減期は、食物なしで摂取したとき、ほぼ10時間である。食物とともに摂取したとき、半減期はほぼ14~16時間である。

【0008】食物存在または不存在下のミノサイクリンの遅延された解放の顆粒のみを使用する、ミノサイクリンの1日1回の治療的血液レベルを達成することができなかった。ミノサイクリンを含有する伝統的な薬剤の形態は1日当たり多数の投与量の頻繁な摂取を必要とし、処置の過程を通じて血清濃度の広い変動および劣った患者のコンプライアンスを生じ、そしてミノサイクリンを含有する伝統的遅延した解放の形態は胃腸管の中で不完全に吸収される。これが示すように、最適な治療効果および患者のコンプライアンスを提供するための、ミノサイクリンのためのカスタム設計の1日1回の送付系が要

求されている。

【0009】最近、レダーレ・ラボラトリーズ (Led er le Laboratories) は、医学的専門家による使用のために、経口的投与のためのミノサイクリン塩酸塩の特別に被覆されたペレットを含有する商標ミノシ (MINCIN[®]) のカプセル剤を提供した。錠剤および粉末充填のカプセル剤と対照的に、ペレット化されたミノサイクリン塩酸塩はをもつ乳製品および食物とともに事実上完全な吸収を提供する。しかしながら、カプセル剤は1日1回の形態を提供することを意図しない。

【0010】バロローズ (Valorose) らの米国特許第4, 837, 030号は、ミノサイクリンを含む球形顆粒を充填した硬質ゼラチンまたは軟質ゼラチンのカプセル剤を開示している。この特許はミノサイクリンのコントロールされた解放性の配合物を教示しており、ここで胃および腸の中の解放速度がコントロールされる。送出系は被覆または未被覆の球から構成されている。薬物は球または被膜の中に存在することができる。バロローズ (Vaolrose) は、さらに、球形の顆粒をヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースで被覆することを教示している。しかしながら、バロローズ (Vaolrose) におけるコントロールされた解放は24時間まで延長されることは技術されていない。

【0011】シェパード (Shepard)、米国特許第3, 080, 294号は、活性な薬物混合物の多層で被覆された内側コアからなる持続解放性の製剤学的錠剤を開示しており、各層は連続的に溶解するとき、活性薬物の一部分を解放する。しかしながら、このような層はpH適合性ではない。シェパード (Shepard) は、さらに、持続解放性の製剤学的配合物を教示しており、ここで薬物を被膜したペレットおよび未被覆の薬物のペレットは治療的血液濃度を延長した期間の間維持する。薬物は被覆またはコアの中に存在することができる。シェパード (Shepard) は、また、セルロースエステルおよびpH感受性ポリマーの被膜から構成された被膜の使用を教示している。シェパード (Shepard) の実施例3において説明されているように、前以て決定した量の活性成分を胃 (3.9より低いpH) の中で、かつ前以て決定した量を腸 (pH4~7.5) の中でおおよそ解放することができるように、投与形態は配合される。

【0012】同時継続の、普通に譲渡された米国特許出願第07/410, 708号、1989年9月21日提出、に開示されているように、ヒトの被検体において少なくとも最小の治療的血清レベルを1日1回の2パルスの投与系により提供するように、特定のミノサイクリン組成物を配合することができ、この組成物は、胃の中で100%まで吸収される第1パルスを提供する初期配合

成分、および十二指腸および小腸の上の部分の中で100%まで吸収される第2パルスを提供する二次配合成分からなる。小さい比率の初期配合成分および主要な比率の二次配合成分を含有する実施例が提供されている。さらに、実施例は、二次配合成分からなる顆粒を配合した被覆組成物で被覆して、顆粒を遅く解放特性とする手順を包含する。同時係属出願の配合物は、カプセルの経口的投与形態に加工できることを教示している。合計の投与量の46%の未被覆の急速解放性ペレットの形態および54%の単一のポリマー (フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース) で被覆された遅く解放性のペレットの形態を含有するカプセルからなる、同時係属出願の好ましい実施態様を使用する *in vivo* のデータは、単一の投与後24時間にわたるバイオアベイラビリティを示し、2回に分割された投与量の普通のミノサイクリン錠剤で達成される者に近づいた。

【0013】今回、急速解放性の初期配合ペレット/遅く解放性の二次配合の被覆されたペレットの比を増加し、そして後者について変更された被膜組成物を使用することによって、バイオアベイラビリティをなおいっそう改良できることが発見された。こうして、例えば、主要比率の、例えば、60%の急速解放性の顆粒および小比率の、例えば、遅く解放性の顆粒を使用し、そして後者に前に単独で使用されたpH感受性ポリマーの中の少量の水溶性ポリマーからなる被膜を与えることによって、バイオアベイラビリティを10%より大きく改良することができる。さらに、多投与の研究において、本発明の混合したペレットの投与の形態は、現在の技術水準において使用されている錠剤と関連して、食物の摂取後のバイオアベイラビリティの驚くべき保持を示す。以後表されるデータが示すように、供給された被検体は本発明の投与形態で断食した被検体のそれの100%の吸収を有したが、先行技術の錠剤では90.6%のみであった。

【0014】ちょうど逆のことが期待されるので、これらの結果は驚くべきことである。胃の中のミノサイクリンの大部分の初期の解放は長い時間の有効性を減少するが、理解されるように、単一投与のバイオアベイラビリティ/1日2回与えられた参照錠剤は79%から89%に増加し、そして後者は、多投与の研究において示されるように、食物の摂取により影響を受けない。

【0015】本発明によれば、治療的有效血液濃度レベルの7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩を約24時間までの持続期間の間供給するように適合した改良された薬剤の送出系であって、(A) (A) および (B) の合計100重量部当たり51~80重量部の初期配合の治療的有效数の急速解放性顆粒、前記急速解放性顆粒は、(a) (i) 有効量の少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤、および (i i) 前記急速解放性顆粒

の上にまたはその中に存在する、有効抗バクテリア量の7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩からなり、前記急速解放性顆粒は約3.9より小さいpHを有する媒質の中で前記テトラサイクリンまたはその塩を実質的に完全に解放するように適合している、および(B)

(A) および(B)の合計100重量部当たり20~49重量部の二次的配合の治療的有效数の配合されたポリマー被覆球形顆粒、前記球形顆粒は、(a)(A)

(a)(i)と同一であるか、あるいは異なることができる、独立の有効量の少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤、および(ii)前記被覆球形顆粒の上にまたはその中に存在する、独立の有効抗バクテリア量の7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩、および(b)前記被覆球形顆粒(B)上の少なくとも2種のポリマーの配合物からなる実質的に均一なpH感受性被膜、前記ポリマーの一方は非pH感受性でありかつ水の中で急速に腐食され、そして前記ポリマーの他方はpH感受性でありかつ約4.5~約6.5の範囲のpHを有する媒質の中で腐食される；これにより前記被覆球形顆粒は前記テトラサイクリンの多少を約1.0~約3.0の範囲のpHを有する媒質の中で解放し、そして残部を約4.5~約6.5の範囲のpHを有する媒質の中で急速に解放するように適合する、からなる、改良された薬剤の送出系が提供される。

【0016】本発明の好ましい特徴は、(A)および(B)の合計100重量部当たり、前記急速解放性顆粒(A)は約55~約70重量部を構成し、そして前記被覆顆粒は約30~約45重量部を構成する、このような薬剤の送出系、およびことに(A)および(B)の合計100重量部当たり、前記急速解放性顆粒(A)は約60重量部を構成し、そして前記被覆顆粒は約40重量部を構成する、ものである。

【0017】本発明は、さらに、上の組成物または系を含有する薬剤として許容される液体の担体について経口的投与単位、上の組成物または系で少なくとも部分的に充填された硬質または軟質の外殻のカプセル剤、および上の組成物または系から形成された錠剤を包含する。

【0018】本発明は、また、上の経口的投与単位の薬剤の送出系を温血哺乳動物に投与することからなる、治療的有效レベルのテトラサイクリンまたはその塩を温血哺乳動物の血流の中に約24時間の間維持する方法を提供する。

【0019】薬剤の送出系を調製する方法が提供され、この方法は、工程：

(I)(a)(i)有効量の少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤、および(ii)有効抗バクテリア量の7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩を配合し、

(b)生ずる配合物を造粒液体の存在下に造粒し、

(c)生ずる顆粒を押し出し、(d)生ずる押出物を球形にして急速解放性顆粒を形成し、前記急速解放性顆粒は約3.9より小さいpHを有する媒質の中で前記テトラサイクリンまたはその塩を実質的に完全に解放するように適合し、そして(e)前記急速解放性顆粒を乾燥する、ことによって、初期配合成分を形成し、そして

(II)(a)(A)(a)(i)と同一であるか、あるいは異なることができる、独立の有効量の少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤、および(ii)独立の有効抗バクテリア量の7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩を配合し、(b)生ずる配合物を造粒液体の存在下に造粒し、(c)生ずる顆粒を押し出し、(d)生ずる押出物を球形にして被覆球形顆粒を形成し、(e)前記前駆体を乾燥し、(f)前記前駆体を実質的に均一な被膜で被覆する、前記被膜は少なくとも2種のポリマーの配合物からなり、前記ポリマーの一方は非pH感受性でありかつ水の中で急速に腐食され、そして前記ポリマーの他方はpH感受性でありかつ約4.5~約6.5の範囲のpHを有する媒質の中で腐食される、ことによって二次配合成分を形成し、そして(B)硬質または軟質の外殻のカプセルに、工程(I)により調製された約51~約80重量部の急速解放性顆粒および工程(II)により調製された約20~約49重量部の遅く解放性の顆粒を少なくとも部分的に充填し、そして必要に応じてカプセルを密封することによって、経口的投与形態のコントロールされた解放性の薬剤組成物をそれから調製する、からなる。

【0020】本発明の好ましい特徴は、カプセルに、前記顆粒の100重量部当たり、工程(I)により調製された約55~約70重量部の急速解放性顆粒および工程(II)により調製された約30~約45重量部の遅く解放性の顆粒をに充填する、方法、およびことにカプセルに、前記顆粒の100重量部当たり、工程(I)により調製された約60重量部の急速解放性顆粒および工程(II)により調製された約40重量部の遅く解放性の顆粒をに充填する、方法である。

【0021】前述の薬剤の送出系およびカプセルの経口的投与単位形態は、24時間までの期間の間改良された治療的血液レベルを維持して、望ましい有効な抗バクテリアの治療を生じかつ被検体への投与の頻度を低くする、ミノサイクリンの1日1回の延長した作用のコントロールされた解放性の形態を提供する。それらは、また、副作用、例えば、胃の刺激を引き起こすことがある系の中の高い局所的濃度を回避する。

【0022】初期配合の治療的有效数の急速解放性の顆粒および二次配合の治療的有效数の配合されたポリマー被覆の球形顆粒の混合された配合物からなる、新規な薬剤の送出系が発見された。これらの系および組成物は、

カプセルの中に充填して経口的投与単位を調製することができる。これらの新規な送出系および経口的投与単位形態から、従来のコントロールされた解放性の配合物を越えた、多数の利益を実現することができる。それらは被検体にすぐれたコントロールされかつ延長されたミノサイクリンの供給を生じ、次いで組成物および経口的投与単位形態の7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたは無毒のその酸付加塩の1日1回の投与を達成して、24時間までの比較的長い期間の間、被検体において所望の血液レベルの濃度を維持することができる。したがって、被検体へのミノサイクリン化合物の頻度の少ない投与、起こりうる副作用をより少なくしかつ低下させること、例えば、胃の刺激を減少させること、および薬物の養生法との被検体のコンプライアンスをよりよくすることが可能である。

【0023】経口的投与単位形態は、経口的に投与されかつ食事の道から血流の中に吸収された薬物を含有する単位である。

【0024】急速解放性の顆粒の初期配合の治療の有効量または数は、約3.9より低い、好ましくは約1.0〜約2.5の範囲のpHを有する媒質の中で、例えば、ヒトの胃において直ちのまたは急速な実質的に完全な解放を提供し、これにより推奨される投与量または濃度のレベルの7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたは無毒のその酸付加塩を被検体の血流または血漿の中に推奨される時間の間供給および維持し、そしてそのレベルまたは推奨されるレベルをさらに推奨される時間の間維持する量または数である。これは、好ましくは胃の中で、ミノサイクリンの第1パルスを提供し、これは治療的血漿薬物レベル、すなわち、*in vivo* 臨床的評価または *in vitro* 微生物学アッセイにより決定された量、を急速に達成して、侵入性の1種または2種以上の有機体により引き起こされる感染を首尾よく処置する。

【0025】配合されたポリマー被覆の球形顆粒の二次配合の治療の有効量または数は、胃の中で少量の遅い解放を提供し、そして約4.0〜約7.5、好ましくは約4.0〜約6.0の範囲のpHを有する媒質の中で、例えば、ヒトの腸の上部、とくに十二指腸/空腸の中で完全な解放を提供する量または数である。遅延解放性顆粒に対して比例して急速解放性の顆粒の高いレベルは、道が十二指腸および空腸の中で優先的に吸収されるので、ミノサイクリンのより高い吸収を生ずると信じられる。これにより、それは、さらに推奨された投与量または濃度の7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩を、被検体の血流または血漿の中に独立の推奨された時間の間放出および維持し、そしてそのレベルまたは異なるレベルを独立の追加の推奨された時間の間維持する。この第2パルスは、好ましくは十二指腸の中で、ミノサイクリンの

遅延された解放およびコントロールされた解放を提供し、これは第1パルスにより初期に達成された治療的血漿薬物レベル、すなわち、前述したように感染を引き起こす特定の有機体に対して有効であると決定された量を、合計の延長された期間、すなわち、約24時間まで拡張する。

【0026】ミノサイクリンの初期配合は、ミノサイクリンを含有する急速解放性の顆粒の投与により達成される。二次配合は初期配合成分と二次配合成分との混合された配合物である。この治療的血漿薬物レベルが2つの異なる型の顆粒の組み合わせた作用から維持される合計の時間は、好ましくは約24時間である。したがって、唯一の投与単位は1日全体の間の有効な抗微生物的治療を提供するであろう、すなわち、初期配合の治療の有効量または数+二次配合の治療の有効数は、少なくとも治療の有効濃度の7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩/m lの血清または血漿を、ヒト被検体の血流または血漿の中に約24時間の間達成および維持する量および/または数である。

【0027】本発明において有用なミノサイクリンの塩類は、無毒の酸付加塩類、例えば、スルホン酸、トリクロロ酢酸、塩酸の塩類である。

【0028】最後に述べた化合物は、また、ミノサイクリン塩酸塩として知られている。典型的には、ミノサイクリン塩酸塩は経口的に約100〜約400mgの1日量で少なくとも2回、しばしば1日にさらに分割した投与量で通常大人の人間において投与されてきている。それは多数の形態で、商標ミノシン (Minocin[®]) でレーダー・ラボラトリーズ (Lederle Laboratories) (ニュージャージー州ワイン) (PDR第44版) で商業的に入手可能である。

【0029】さらに、ミノサイクリン塩酸塩は容易にエピマー化および酸化的に分解してエピミノサイクリン、すなわち、薬理学的不活性なかつ望ましくないテトラサイクリン化合物になることに注意すべきである。エピマーの量は最小であるべきであり、そして本発明の1日1回の投与に影響を与えないで約1.5%〜約10%程度に高い範囲であることができる。

【0030】好ましくは、本発明の薬剤の送出系および経口的投与単位形態は、約25mg〜約400mg、最も好ましくは約80mg〜約280mgの7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリン無毒のその酸付加塩を含有するであろう。初期配合成分、すなわち、ミノサイクリン粉末、の急速解放性の顆粒、急速解放性の被膜など/二次配合成分、すなわち、配合されたポリマー被覆の球形顆粒または単一の被覆されたコアの比は、約51:21〜約20:49重量部、好ましい約55:70〜約30:45重量部の組み合わせられた初期配合成分および二次配合成分の範囲である。

好ましくは、初期配合成分、二次配合成分、または両者は独立に約20～約200mgのミノサイクリンを含有する。

【0031】初期配合成分の急速かつ実質的に完全な解放は、初期配合成分が約70%より大きい、好ましくは約80より大きいミノサイクリンを約90分以内に、好ましくは60分以内に、約3.9より低いpHを有する水性緩衝液、例えば、塩酸および／または酢酸塩緩衝液の媒質の中で解放するような解放である。したがって、初期配合成分上の任意のポリマーの被膜は、特別に急速にかつ実質的に腐食性または溶解性であって、初期配合成分がこれらの条件を満足できるようにしなくてはならない。

【0032】二次配合成分のコアの急速かつ実質的に完全な解放は、二次配合成分または単一の被覆されたコアが約40%より大きい、好ましくは約70より大きいミノサイクリンを約90分以内に、約4.5～約6.5の範囲のpHを有する水性緩衝液、例えば、酢酸塩および／またはリン酸塩緩衝液の媒質の中で解放するような解放である。したがって、配合されたポリマー被覆は部分的に水溶性でありかつその後二次配合成分がこれらの条件を満足することができる、特定のpH範囲において特別に急速にかつ実質的に腐食性または溶解性でなくてはならない。

【0033】本発明の他の好ましい実施態様において、二次配合成分の中のミノサイクリンの約5～約20%は、約37℃において約1.2のpHを有するシミュレーションした胃液の媒質の中に懸濁させたとき、約2時間で解放されるか、あるいは二次配合成分の中のミノサイクリンの約20～約50%は、約37℃において約1.2のpHを有するシミュレーションした胃液の媒質の中に懸濁させたとき、約2時間で解放される。

【0034】薬物は標準のアッセイにより決定できるとき解放される。

【0035】多数の製剤学的賦形剤は的における使用するために適当であろう。賢明な選択は、ここにおいて述べる要件および試験手順を心に留めると容易であろう。既知の水中の溶解性および、それぞれ、胃または小腸の上部、とくに十二指腸の液体溶解性および膨潤性をもつ賦形剤を使用すべきである。急速解放性の顆粒、遅く解放性の配合されたポリマー被覆の球形顆粒、またはそれらの任意の組み合わせの中のこのような賦形剤は、次のものを包含する：ラクトース、他の単糖類または二糖類、微結晶質セルロース、澱粉、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムクロスカルメロース、予備ゼラチン化澱粉、ポリビニルピロリドン、架橋したポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリ酢酸フタル酸ビニル、微

結晶質セルロースとラクトースとの組み合わせ、微結晶質セルロースとナトリウムカルボキシメチルセルロースとの組み合わせ、微結晶質セルロースとナトリウムクロスカルメロースとの組み合わせ、またはそれらの混合物、ならびに当業者知られているもの、とくに標準の参考文献に記載されているもの、例えば、それらの大部分はレミントンの製剤学の科学 (Remington's Pharmaceutical Science)、1985、第17版、フィラデルフィア製剤学および科学大学 (Philadelphia College of Pharmacy and Science)、第68章、ファーマシューティカル・ネセシティーズ (Pharmaceutical Necessities)、pp. 1278-1320、に記載されている。

【0036】単一の賦形剤、例えば、微結晶質セルロースを使用することができるが、望ましい結果を得るためには、球の中に使用すべきミノサイクリンの適当量の選択においていっそう注意を必要とするであろう。したがって、1より多い賦形剤の組み合わせは望ましいことがある。

【0037】微結晶質セルロースの適当な形態は、アビセル (Avicel[®]) PH-101およびアビセル (Avicel[®]) PH-105 (FMCコーポレーション (FMC Corporation) - アメリカン・ビスコース・ディビジョン (American Viscose Division)、アビセル・セールス (Avicel Sales)、米国ペンシルベニア州マーカスフックから入手可能である) として販売されている物質である。アビセル (Avicel[®]) PH-101は、50μmの平均粒子サイズ、1%より少ない+60メッシュおよび30.0%のより少ないが、あるいはそれに等しい+200メッシュの粒子サイズの規格、5.0%より低い湿分の規格および許容される流れ性質を有するとして特徴づけられる。アビセル (Avicel[®]) PH-105は、20μmの平均粒子サイズ、1.0%より少ないが、あるいはそれに等しい+400メッシュの粒子サイズの規格、5.0%より低い湿分の規格および許容される流れ性質を有するとして特徴づけられる。

【0038】微結晶質セルロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロースの適当な混合物は、例えば、アビセル (Avicel[®]) RC-581としてFMCコーポレーションにより販売されている物質である。アビセル (Avicel[®]) RC-581は、0.ミクロンの平均粒子サイズ、1.0%より少ないが、あるいはそれに等しい+60メッシュの粒子サイズの規格および6%より低い湿分の規格を有するとして特徴づけられる。

【0039】用語「球」は製剤学の分野においてよく知られており、そして約0.1～約2.5mm、好ましく

は約0.5～約2mm、最も好ましくは約0.8～約1.5mmの範囲の直径を有する球形の顆粒を意味する。好ましくは、急速解放性の顆粒は同様によく球形である。表面層として薬物を有する球を調製しようとする場合、被覆された種子、例えば、ノンパレイユの種子または糖の結晶を使用することができる。このようなノンパレイユの種子は一般に約0.1mm～約2.0mmの大きさであり、典型的には約1.0mmの大きさである。それらは、例えば、糖および澱粉の配合物からなる。このような結晶は一般に0.01mm～約0.1mmの大きさである。多数回被覆された組成物のコアは好ましくはこのような種子である。しかしながら、コアはミノサイクリン単独または賦形剤との組み合わせから同様に構成することができる。

【0040】急速解放性の顆粒は典型的には未被覆である。しかしながら、これらの顆粒は必要に応じてポリマーの被膜で被覆することができ、このポリマーの被膜は約3.9より低い媒質の中で、とくにヒトの胃の中の急速にかつ実質的に完全に腐食され、これによりそれらの直ちのまたは急速解放特性を比較的变化させないで残す。

【0041】フィルム形成性ポリマーは、使用する場合、フィルムまたは被膜の厚さに関係する型および量を広く変えることができる。急速解放性球形顆粒の被覆のポリマーの例示的であるが、非限定的例は、次の通りである：メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、

(メト)アクリル酸またはそのエステル、ポリマーまたはコポリマー、ポリ酢酸フタル酸ビニル、ポリ酢酸ビニル、酢酸セルロース、脂肪酸およびそのエステル、酢酸トリメリット酸セルロース、または以上の任意のものの混合物、これらは約3.9より低いpHを有する媒質の中で実質的に完全に溶解するように適合される。被膜は普通の添加剤、例えば、可塑剤、顔料、着色剤などを含むことができる。可塑剤は鉱油、高沸点エステル、植物油などを包含する。

【0042】有用であることが分かった商用被覆組成物は、次のものを包含する：エウドラジト (Eudragit[®])、ローム・ファーマ (Roehm Pharma) (ドイツ国ウェストタット)、これはメタクリル酸およびメチルメタクリレートのアニオン性ポリマーからなる；スレアーゼ (Surelease[®])、コロルコン・インコーポレーテッド (Colorcon, Inc.) (ペンシルベニア州ウェストポイント)、これはエチルセルロース、ジブチルセバケート、オレイン酸、フュームドシリカおよび水酸化アンモニウムの水性分散液からなる；アクアコート (Aquacoat[®])、FMCコーポレーションの製品、これはエチルセルロースの水性分散液からなる；オーテリック (Coateric[®])、コロルコン・インコーポレーテッドの製品、これはポリ酢酸フタル酸ビニルからなる；アクアテリック (Aquateric[®])、FMCコーポレーションの製品、これはポリ酢酸フタル酸ビニルからなる；イーストマン (Eastman C-A-P[®])、イーストマン・コダック・カンパニー (Eastman Kodak Company) (ニューヨーク州ロチェスター)、これはポリ酢酸フタル酸ビニルからなる。急速解放性の顆粒のための被覆材料として、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。

【0043】未被覆の急速解放性の顆粒の重量に基づく被膜のために、約1～約10重量部の増加は適当であるが、約2～約5重量部の増加は好ましく、そして約2重量部は最も好ましい。

【0044】このポリマーの被膜は、また、必要に応じて、プレコート、オーバーコートまたはそれらの組み合わせを含む。最良結果のためには、水性被覆配合物を使用するとき、標準の被膜に加えて1～10重量部の増加のレベルは好ましい。

【0045】被覆された球形顆粒のポリマーの被膜を配合して、pHに独立であるかつまたpH感受性である溶解特性を得る。被膜は胃の中で膨潤しそしてゆっくりミノサイクリンを解放し始める。十二指腸/空腸に到達すると、pH感受性ポリマーは溶解し始め、そしてミノサイクリンは被覆されたペレットから完全に解放され、そして急速にかつ実質的に完全に腐食される。なぜなら、媒質は約4.0～約7.5の範囲のpHを有するからである。ここで腐食はその外側の範囲では、例えば、ヒトの胃において抑制されるが、排除されない。こうして、小腸の上部、すなわち、十二指腸において被覆された球形顆粒から、薬物の残部は急速に、コントロールされて解放される。

【0046】フィルム形成性ポリマーは、フィルムまたは被膜の厚さに関係して、型および量を広く変化させることができる。

【0047】ペレットを被覆するためのポリマーの例示的であるが、非限定的例は、次の通りである：メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルローススクシネート、

(メト)アクリル酸または(メト)アクリル酸エステルのポリマーまたはコポリマーあるいはポリ酢酸ビニルのポリマーまたはコポリマー、セルロースアセテート、脂肪酸およびそれらのエステル、コポリマーアセテートトリメリット、およびそれらの混合物。これらの被膜は同様に前述の普通の被膜の任意の添加剤を含むことがで

きる。ヒドロキシプロピルメチルセルロースの適当な形態は20℃において3~100cpsの範囲の粘度を有するもの(U. S. ナショナル・フォーマリイ(National Formary)XIII)、より好ましくは20℃において6cpsの粘度を有するものである。被膜として好ましいものは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースの組み合わせであり、そして最も好ましくは、これらの被膜は約5.0または約5.5より大きいpHを有する媒質の中で実質的に完全に溶解するように適合されるであろう。

【0048】未被覆の球形顆粒(被覆された球形顆粒の前駆体)またはコアの重量のために、約5~約35重量部は適当であるが、約5~約25重量部の増加は好ましく、そして約10~約25重量部は最も好ましい。

【0049】ポリマーの被膜は、また、独立に、プレコート、オーバーコートまたはそれらの組み合わせを含む。最良結果のためには、水性被覆配合物を使用するとき、標準の被膜に加えて1~10重量部の増加のレベルは好ましい。

【0050】急速解放性の顆粒を構成するミノサイクリンおよび賦形剤の量は、非常に広く変化することができるが、ミノサイクリンおよび賦形剤の組み合わせた100重量部に基いて、約10~約70重量部のミノサイクリンおよび約90~約30重量部の賦形剤の範囲であろう。好ましくは、急速解放性の顆粒は、ミノサイクリンおよび賦形剤の組み合わせた100重量部に基いて、約50重量部のミノサイクリンおよび約50重量部の賦形剤からなる。

【0051】多被覆された化合物の配合されたポリマー被覆の球形顆粒またはコアの前駆体を構成するミノサイクリンおよび賦形剤の量は、ミノサイクリンおよび賦形剤の組み合わせた100重量部に基いて、約10~約80重量部のミノサイクリンおよび約90~約20重量部の賦形剤の範囲であるべきである。前駆体またはコア上の配合されたポリマー被覆の量は同様に広く変化し、そして前述した通りである。好ましくは、被覆された球形顆粒は、ミノサイクリンおよび賦形剤の組み合わせた100重量部に基いて、約60重量部のミノサイクリンおよび約40重量部の賦形剤からなり、そして配合されたポリマー被覆は、ミノサイクリンおよび賦形剤の組み合わせた100重量部に基いて、約10~約25重量部の重量増加からなるであろう。

【0052】薬剤の送出系の成分は、硬質外殻のゼラチンまたは軟質外殻のゼラチンのカプセルの中に、単独で、あるいは追加の活性薬物、滑剤、崩壊剤、可塑剤、着色剤、顔料、香味剤、追加の賦形剤またはそれらの任意の組み合わせとともに、普通のカプセルの形成および/または充填装置により充填され、そして必要に応じて製剤学の当業者に知られている任意の手段、例えば、ス

ポット溶接、ゼラチンのバンドおよび合致したロックリングにより密閉することができる。

【0053】本発明において使用する硬質外殻のカプセルは、一般に、ゼラチン、水および必要に応じて、FD&C着色剤、不透明化剤、例えば、二酸化チタン、二酸化硫黄から構成して、分解または上の任意の組み合わせを防止する。それらは、一般に、2つの区画からなり、一方は他方の上を滑り、充填物を完全に取り囲む。

【0054】本発明において使用する軟質外殻のカプセルは、一般に、硬質外殻のカプセルの外殻より多少厚い、軟質の球状のゼラチンの外殻である。ゼラチンは通常グリセリン、ソリビトールまたは同様なポリオールにより可塑化された。それらは、また、防腐剤を含有して菌類の増殖を防止する。

【0055】本発明の薬剤の送出系、組成物または経口的投与単位形態のすべては任意の普通の製剤学的生産装置を使用して調製することができる。

【0056】図1は、未被覆の急速解放性の顆粒として、あるいはpH感受性のポリマー被覆球形顆粒として使用するための、未被覆の球形顆粒の調製における典型的な工程を例示する。最初に、有効量の少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤および有効抗生物量の7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩をミキサーの中で配合する。第1工程の生ずる配合物を液状媒質、例えば、水溶液または有機溶媒、好ましくはを使用して造粒して、押出しのために適切なコンシステンシーを実現する。次いで生ずる造粒された塊を押出機または押出機/球形化機で、適当な大きさ、例えば、1.0mmの有孔板を通して押出し、そして高速で球形顆粒を形成するために十分な時間の間球形化する。次いで、湿った球形顆粒を普通の装置で適当な温度において、例えば、トレードライアーで55~65℃で、あるいは普通の流動床のドライアー系で65~70℃において低い湿分レベル、例えば、約1~約7%、好ましくは約2~約5%に乾燥する。

【0057】図2に示すように、次いで、急速解放性の顆粒は、必要に応じて、所望の被膜形成性ポリマーの水性または有機の溶媒、例えば、塩化メチレンおよび/またはメタノールの溶液で、流動床の技術、パンコーティングなどを使用して、約3.9より低いpHを有する媒質の中で急速にかつ実質的に完全に腐食する、実質的に均一なポリマーの被膜で被覆することができる。好ましくは、流動床を使用する。また、図2が示すように、被覆された球形顆粒の前駆体は実質的に均一に配合したポリマーの被膜で独立に被覆し、この被膜は水の中で急速にかつ部分的に腐食され、その後上に説明した方法で約4.0~約7.5のpHを有する媒質の中で実質的に完全に腐食される。

【0058】次いで、初期配合の治療的有效数の未被覆

の急速解放性の顆粒あるいは、必要に応じて被覆された急速解放性の顆粒を、低い剪断のミキサーの中で、二次配合の治療的有効数の配合されたポリマー被覆の球形顆粒と混合することができる。硬質外殻または軟質外殻のカプセルを少なくとも部分的に充填し、そして、前述したように、密閉してカプセルの経口的投与単位形態を形成することができる。

【0059】薬剤の送出系、球形化された薬剤組成物、またはそれらを含有する経口的投与単位形態は摂取により投与し、これにより温血哺乳動物の血流の中に治療的ミノサイクリンのレベルを約24時間の間維持し、これにより1日1回の系から約24時間の治療的血液レベルを提供することができる。

【0060】好ましい実施態様の記載

以下の実施例は限定なしに本発明を例示する。特記しない限り、すべての部は重量による。バイオアベイラビリティは、投与された投与形態から結合に到達する薬物の真の速度および合計量（程度）の両者の関数であり、そしてそれらの測定を示す絶対用語である。

【0061】比較例1A*

50mgのミノサイクリン塩酸塩（Minocin[®]-レーダーレ・ラボラトリーズ（Lederle Laboratories））を含有する1つの錠剤をヒトの被検体に添加し、そしてミノサイクリン塩酸塩の血清濃度レベルを12時間にわたって測定する。50mgのミノサイクリン塩酸塩（Minocin[®]）を含有する第2錠剤を前記被検体に12時間の終わりに投与し、そしてミノサイクリン塩酸塩の血清濃度レベルを次の12時間にわたって測定する。結果を図5に「比較例1A*」と表示する曲線で示す。

【0062】バイオアベイラビリティは比較の参照であるので、100%である。

【0063】最初の12時間の期間の間の0.8μg/ml血清のミノサイクリン塩酸塩の最大血清濃度は2時間後に到達し、そして第2の12時間の期間の間の1.3μg/ml血清のミノサイクリン塩酸塩の最大血清濃度は第2の錠剤の投与後2時間後に到達する。図5におけるように広く変動するミノサイクリン塩酸塩の血漿レベルの濃度は、望ましくない副作用、例えば、悪心および胃の刺激を生ずることがある。

【0064】比較例1B* [QDIV]

(a) 2500部のミノサイクリン塩酸塩の粉末（Minocin[®]-レーダーレ・ラボラトリーズ（Lederle Laboratories））および2500部の微結晶質セルロース（Avicel[®] PH-101-FMCコーポレーション）をホバートミキサーの中で低速で混合することによって、配合物を調製する。次いで、粉末の配合物を、3000容量部の水をゆっくり添加しそして混合することによって、押出し可能なコン

押出機/球形化機S450において1.0mmの板を通して押出し、引き続いて高速で球形化する。湿った球をエアロマチック（Aeromatic）流動床ドライヤーで70℃の空気のインプットで乾燥して、湿分を約1~7%にして、滑らかな表面および均質なテトラサイクリン化合物の分布を有する、黄色の未被覆の急速解放性の顆粒を形成する。

【0065】(b) 3000部のミノサイクリン塩酸塩粉末（Minocin[®]-レーダーレ・ラボラトリーズ）, 1650部の微結晶質セルロース（Avicel[®] PH-101-FMCコーポレーション）および350部のAC-DI-SOL（クロスカエロースナトリウム）ホバートミキサーの中で低速で混合することによって、配合物を調製する。次いで、粉末の配合物を、3000容量部の水をゆっくり添加しそして混合することによって、押出し可能なコンシステンシーに造粒する。生ずる顆粒を高速でNICA押出機/球形化機S450において1.0mmの板を通して押出し、引き続いて高速で球形化する。湿った球をエアロマチック（Aeromatic）流動床ドライヤーで70℃の空気のインプットで乾燥して、湿分を約1~7%にして被覆された球形顆粒の前駆体を形成する。

【0066】ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HCMCP 50）、pH5以上で溶解するpH依存性ポリマー、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、すべてのpH条件において溶解する、水溶性孔形成性ポリマーの配合物を含有する溶液で、コアのペレットを被覆する。こうして、発生した被覆ポリマー系（HCMCP 50:HPMC）は被覆された系を提供し、ここで多少の薬物は胃の酸性環境（pH1~3）において解放され、そして小腸の上部（pH4.5~6.5）において残りの薬物は急速に解放される。

【0067】これを達成するために、10.0部のフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HCMCP 50、信越化学、日本国、東京）、2.5部のヒドロキシメチルセルロース、2.5部の鉱油、および1.67部のオレンジ色の着色剤（Opaspray K-1-2562、コロルコン・インコーポレーテッド、ペンシルベニア州ウェストポイント）を混合し、そしてこの混合物を有機溶媒中に溶解することによって、ポリマーの被膜の配合物を調製する。

【0068】配合されたポリマー被覆の溶液を、900gの被覆された球形顆粒の乾燥された前駆体上に、ユニグラット（Uni-Gratt）82/E型流動床において、7ml/分の初期速度で噴霧し、この速度を9ml/分に徐々に増加して、被覆された球形顆粒の前駆体の重量に基づいて20重量部の重量増加を達成する。インプットの空気を54℃に調節し、これに対してアウトプットの空気を22~25℃に調節する。

【0069】多少の薬物を胃の酸性環境（pH1～3）において解放し、そして小腸の上部（pH4.5～6.5）において残りの薬物を急速にかつ実質的に完全に解放するように適合されたポリマーの被膜を有する、pH感受性の配合されたポリマー被覆の球形顆粒が形成する。

【0070】（c）750部の工程（a）の方法により調製された急速解放性の顆粒および750部の工程

（b）の方法により調製された配合されたポリマー被覆の球形顆粒を、低い剪断のブレンダーの中で、低速で15分間混合して、球形化された薬剤組成物の混合物を形成する。

【0071】（d）工程（c）の方法により調製された混合物を硬質外殻のゼラチンカプセルの中に充填して、100mgの合計のミノサイクリン含量を有する経口的投与単位形態を形成し、ここで50mgのミノサイクリンは急速解放性の顆粒の中に含有され、そして50mgのミノサイクリン化合物はpH感受性の配合されたポリマー被覆の球形顆粒の中に含有されている。

【0072】ミノサイクリン塩酸塩の溶解のプロフィールは、米国薬局方XXIにより、pH4.0および6.0を有する緩衝化媒質を使用して決定する。結果を、それぞれ、図3および図4においてグラフで示す。

【0073】比較例1C* [QDV]

実施例1B*の手順を反復するが、工程（b）を次のように変更する：

（b）5.94部のフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HCMCP 50、信越化学、日本国、東京）、0.31部のヒドロキシメチルセルロース、1.25部の鉱油、および0.83部のオレンジ色の着色剤（Opaspray K-1-2562、コロルコン・インコーポレーテッド、ペンシルベニア州ウェストポイント）を混合し、そしてこの混合物を有機溶媒中に溶解することによって、pH感受性のポリマーの被覆配合物を調製する。

【0074】配合したポリマーの被覆溶液を900部の被覆された球形顆粒の乾燥した前駆体上に、比較例1B*の工程（b）に従い、噴霧して、被覆された球形顆粒の前駆体の重量に基づいて10重量部の増加が達成される。

【0075】多少の薬物を胃の酸性環境（pH1～3）において解放し、そして小腸の上部（pH4.5～6.5）において残りの薬物を急速にかつ実質的に完全に解放するように適合されたポリマーの被膜を有する、配合されたポリマー被覆の球形顆粒が形成する。

【0076】（c）750部の工程（a）の方法により調製された急速解放性の顆粒および750部の工程

（b）の方法により調製された配合されたポリマー被覆の球形顆粒を、低い剪断のブレンダーの中で、低速で15分間混合して、球形化された薬剤組成物の混合物を形

成する。

【0077】（d）工程（c）の方法により調製された混合物を硬質外殻のゼラチンカプセルの中に充填して、100mgの合計のミノサイクリン含量を有する経口的投与単位形態を形成し、ここで50mgのミノサイクリンは急速解放性の顆粒の中に含有され、そして50mgのミノサイクリン化合物はpH感受性の配合されたポリマー被覆の球形顆粒の中に含有されている。

【0078】ミノサイクリン塩酸塩の溶解のプロフィールは、米国薬局方XXIにより、pH4.0および6.0を有する緩衝化媒質を使用して決定する。結果を、それぞれ、図3および図4においてグラフで示す。

【0079】実施例1 [QDVI]

実施例1C*の手順を反復するが、工程（b）および（c）を次のように変更する：

（b）8.0部のフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HCMCP 50、信越化学、日本国、東京）、2.0部のヒドロキシメチルセルロース、2.0部の鉱油、および1.30部のオレンジ色の着色剤（Opaspray K-1-2562、コロルコン・インコーポレーテッド、ペンシルベニア州ウェストポイント）を混合し、そしてこの混合物を有機溶媒中に溶解することによって、pH感受性のポリマーの被覆配合物を調製する。

【0080】配合したポリマーの被覆溶液を900部の被覆された球形顆粒の乾燥した前駆体上に、比較例1C*の工程（b）に従い、噴霧して、被覆された球形顆粒の前駆体の重量に基づいて10重量部の増加が達成される。

【0081】多少の薬物を胃の酸性環境（pH1～3）において解放し、そして小腸の上部（pH4.5～6.5）において残りの薬物を急速にかつ実質的に完全に腐食するように適合されたポリマーの被膜を有する、pH感受性の配合されたポリマー被覆の球形顆粒が形成する。

【0082】（c）900部の工程（a）の方法により調製された急速解放性の顆粒および600部の工程

（b）の方法により調製された配合されたポリマー被覆の球形顆粒を、低い剪断のブレンダーの中で、低速で15分間混合して、球形化された薬剤組成物の混合物を形成する。

【0083】（d）工程（c）の方法により調製された混合物を硬質外殻のゼラチンカプセルの中に充填して、100mgの合計のミノサイクリン含量を有する経口的投与単位形態を形成し、ここで60mgのミノサイクリンは急速解放性の顆粒の中に含有され、そして40mgのミノサイクリン化合物はpH感受性の配合されたポリマー被覆の球形顆粒の中に含有されている。

【0084】ミノサイクリン塩酸塩の溶解のプロフィールは、米国薬局方XXIにより、pH4.0および6.0

を有する緩衝化媒質を使用して決定する。結果を、それぞれ、図3および図4においてグラフで示す。

【0085】上で調製された投与の形態を配合して、バイオアベイラビリティを改良するためのいくつかの因子の効果を決定する。これらを下に記載する：

1、配合物の中のペレットの未被覆の部分を増加する。

【0086】2、ポリマーの被膜の中の孔発生剤を組み込む、すなわち、ペレットを水溶性およびpH感受性ポリマー（HPMC/HCMP 50）で被覆し、そしてこれらの2つのポリマーの比を変化する。

【0087】3、ペレット上の被膜のレベルを調節する。

【0088】変数2を利用して生成物のバイオアベイラビリティを増加ことが好ましい。なぜなら、変数1は直ちの解放の生成物に類似する生成物を潜在的に提供し、そして変数3は、適用する被膜のレベルが低いために、薬物解放を大きく変動する生成物を提供することがあるからである。

【0089】比較例1B*、1C*および実施例1の各々を上の変数のすべてを利用して展開した。それらは100mgの投与量で展開した。それらのすべては黄色の未被覆のペレットおよびオレンジ色の被覆されたペレットを含有した。それらは、pH4.0の溶解媒質の中で試験したとき、それらの溶解プロファイルを異ならせた（表1および図3）。pH6.0の溶解媒質において、すべては、期待するように、同様なプロファイルを示し、薬物の完全な解放がpH6.0の環境において起こったことを示した。

【0090】すべての実施例において使用した黄色の未被覆の急速解放性ペレットは、ミノサイクリン塩酸塩および微結晶質セルロースから成っていた。微結晶質セルロースは、これらのペレットからのマトリックスコントロールされたミノサイクリンの溶解を提供する。実施例のすべてにおいて使用したオレンジ色の被覆されたペレットは、ミノサイクリン塩酸塩、微結晶質セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムを含む。クロスカルメロースナトリウムは被覆されたペレットのコアの中に含まれて崩壊剤として作用し、これにより被膜のポリマーの溶解後に薬物の直ちの解放のためのセルロースの *

*マトリックスの急速な破壊を提供する。ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HCMP 50）、pH5以上で溶解するpH依存性ポリマー、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、すべてのpH条件において溶解する、水溶性孔形成性ポリマーの配合物を含有する溶液で、コアのペレットを被覆する。こうして、実施例の被覆ポリマー系（HCMP 50：HPMC）は被覆された系を提供し、ここで多少の薬物は胃の酸性環境（pH1〜3）において解放され、そして小腸の上部（pH4.5〜6.5）において残りの薬物は急速に解放される。

【0091】これらのプロトタイプのための二重パルスの送出の設計を考慮すると、前述の2つの緩衝化媒質（pH4.0およびpH6.0）の中の溶解試験法は適当である。なぜなら、pH4.0（0〜0.2モルの酢酸塩緩衝液）の溶解媒質は、図3に示すように、これらの投与系の溶解のプロファイルを弁別するからである。これに対して、pH6.0（0.05モルのリン酸塩緩衝液）の溶解媒質は、図4に示すように、小腸の上部pHにおけるミノサイクリンの完全な溶解を保証する。

【0092】これらのプロトタイプ（QD-IV、QD-VおよびQD-VI；100mgのカプセル）を、ヒトにおいて、参照として、ミノシン（MINOCIN[®]）錠剤（50mgのBID）に対して、ロンドンのグイ病院（Guy's Hospital）においてパイロットのバイオアベイラビリティ（BA）研究において評価した。パイロットBA研究において、単一の投与量の研究の設計のプロトタイプをスクリーニングする。

【0093】パイロットの研究において、QD-VIは、参照に対して比較してQD-IV（65%）またはQD-V（80%）よりすぐれた、89%のバイオアベイラビリティを示した。この研究の結果を表2に表にし、そして図5にグラフで示す。次いで、QD-VIのプロトタイプを多投与のバイオアベイラビリティの研究のために選択した。多投与の研究の結果を表3に報告する。

【0094】

【表1】

表 1

ミノサイリンQD IV、VおよびVI

pH 4.0およびpH 6.0の緩衝液の媒質における溶解のデータ

pH 4.0の緩衝液

溶解したミノサイリン%(平均+標準偏差、N=12)

時間(分)	QD-IV	QD-V	QD-VI
0	0	0	0
30	39.5+/-10.3	45.8+/-4.9	57.7+/-4.1
60	53.2+/-12.0	60.0+/-6.3	73.9+/-5.5
90	65.5+/-11.7	79.1+/-6.8	83.2+/-5.2
120	78.2+/-10.4	89.5+/-4.6	90.5+/-5.0

pH 6.0の緩衝液

溶解したミノサイリン%(平均+標準偏差、N=12)

時間(分)	QD-IV	QD-V	QD-VI
0	0	0	0
30	74.3+/-6.3	80.3+/-3.2	76.7+/-5.9
60	95.8+/-5.9	102.4+/-2.7	96.6+/-5.1
90	99.9+/-5.2	104.2+/-2.3	103.3+/-2.3
120	102.3+/-4.2	104.5+/-2.4	105.4+/-1.8

【0095】

【表2】

表 2

QD-IV、VおよびQD-VIについての *in vivo* 結果の要約(100 mg のカプセル)
単一の投与の研究のデータ

	Tmax (時間)	Cmax (μ g/ml)	バイオアベイラビリティ AUC (4) (%)
MINOCIN [®] 錠剤 (50 mg, BID)	2.0 (14.3)*	0.9 (1.3)*	100
QD-IV (100 mg, QD)	2.8	1.2	62
QD-V (100 mg, QD)	3.1	1.3	80
QD-VI (100 mg, QD)	2.7	1.5	89

() 内の数は第2投与のデータである。

【0096】

【表3】

表3

ミノサイクリンQD-6の多投与のデータ

要約の表

第6(断食)/第7(食事)のデータの比較

ミノシン錠剤 (50 mg, BID)

QD-6 (100 mg カプセル)

	第6日	断食	第7日	食事	第6日	断食	第7日	食事
Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1.88	(0.29)**	1.79	(0.29)	1.89	(0.48)	2.00	(0.32)
Tmax (時間)	1.60	(0.66)	1.96	(1.00)	2.56	(1.11)	4.58	(1.64)
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{ml}$)	30.83	(5.68)	27.90	(5.37)	26.07	(7.01)	26.12	(5.24)

相対的バイオアベイラビリティ

QD-6/参照 (断食)*

QD-6/参照 (食事)*

バイオアベイラビリティ%

食物の作用

食事/断食

* $\text{AUC (QD-VI)} / \text{AUC (参照)} \times 100$ により計算した、参照に対する相対的バイオアベイラビリティ。

** 括弧内のデータは標準偏差である。

【0097】実施例1B*、1C*および1(図1および4)は、配合されたポリマー被覆の解放球形顆粒の選択的解放性質を証明する。

【0098】実施例1が証明するように、本発明の組成物および経口的投与単位形態は、1日1回のみの投与で約24時間まで、ミノサイクリンのよりすぐれた延長されかつコントロールされた解放を維持し、こうしてミノ

* サイクリンの比較的均一な、少なくとも最小の治療的血液濃度レベルを提供することができる。

【0099】比較例1A*は、普通のミノサイクリンの投与から生ずる、不均一な解放速度および血液レベルの広い変動を示す。

【0100】実施例1がさらに証明するように、延長されコントロールされた解放の性質は、また、断食した

患者において維持され、これにより治療効果のために患者が規則的に食事する必要性を排除する。

【0101】比較例1A*は、実施例1と比較して、本発明の比較的低い投与量がミノサイクリンの比較的均一な治療的有效な濃度レベルを提供することを示す。

【0102】実施例1は比較例1B*および1C*と比較して、急速解放性の顆粒が優勢である場合、本発明の経口的投与単位形態がいつそうバイオアベイラビリティを有し、そして被検体は食事を取った後バイオアベイラビリティを減少しないことを証明する。

【0103】前述のすべての特許、出願、刊行物および試験方法をここに引用によって加える。

【0104】本発明の多数の変化は、前述の期待に照らして、当業者にとって自明であろう。例えば、別々の投与単位は、薬物-被覆されたペレットを含む異なる経口的投与単位形態であることができ、そして急速解放性のペレット/遅く解放性のペレットの比は80:20重量部程度に高くあることができる。すべての変更は添付する特許請求の範囲に包含される。

【0105】本発明の主な特徴および態様は、次の通りである。

【0106】1、治療的有效血液濃度レベルの7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩を約24時間までの持続期間の間供給するように適合した改良された薬剤の送出系であって、(A) (A) および (B) の合計100重量部当たり51~80重量部の初期配合の治療的有效数の急速解放性顆粒、前記急速解放性顆粒は、(a)

(i) 有効量の少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤、および(ii) 前記急速解放性顆粒の上にまたはその中に存在する、有効抗バクテリア量の7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩からなり、前記急速解放性顆粒は約3.9より小さいpHを有する媒質の中で前記テトラサイクリンまたはその塩を実質的に完全に解放するように適合している、および(B) (A) および

(B) の合計100重量部当たり20~49重量部の二次的配合の治療的有效数の配合されたポリマー被覆球形顆粒、前記球形顆粒は、(a) (A) (a) (i) と同一であるか、あるいは異なることができる、独立の有効量の少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤、および(ii) 前記被覆球形顆粒の上にまたはその中に存在する、独立の有効抗バクテリア量の7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩、および(b) 前記被覆球形顆粒(B) 上の少なくとも2種のポリマーの配合物からなる実質的に均一なpH感受性被膜、前記ポリマーの一方は非pH感受性でありかつ水の中で急速に腐食され、そして前記ポリマーの他方はpH感受性でありかつ約4.5~約6.5の範囲のpHを有する媒質の中で腐食され

る；これにより前記被覆球形顆粒は前記テトラサイクリンの多少を約1.0~約3.0の範囲のpHを有する媒質の中で解放し、そして残部を約4.5~約6.5の範囲のpHを有する媒質の中で急速に解放するように適合する、からなる、改良された薬剤の送出系。

【0107】2、(A) および (B) の合計100重量部当たり、前記急速解放性顆粒(A) は約55~約70重量部を構成し、そして前記被覆顆粒は約30~約45重量部を構成する、上記第1項記載の薬剤の送出系。

10 【0108】3、(A) および (B) の合計100重量部当たり、前記急速解放性顆粒(A) は約60重量部を構成し、そして前記被覆顆粒は約40重量部を構成する、上記第2項記載の薬剤の送出系。

【0109】4、前記テトラサイクリンまたはその塩および前記賦形剤の合計100重量部に基づいて、添加急速解放性顆粒の中の前記テトラサイクリンまたはその塩は約10~約70重量部を構成し、そして前記急速解放性顆粒の中の少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤は約90~約30重量部を構成する、上記第1項記載の薬剤の送出系。

20 【0110】5、前記テトラサイクリンまたはその塩および前記賦形剤の合計100重量部に基づいて、添加急速解放性顆粒の中の前記テトラサイクリンまたはその塩は約50重量部を構成し、そして前記急速解放性顆粒の中の少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤は約50重量部を構成する、上記第4項記載の薬剤の送出系。

【0111】6、前記テトラサイクリンまたはその塩および前記賦形剤の合計100重量部に基づいて、前記被覆球形顆粒(B) の中の前記ミノサイクリンは約10~約80重量部を構成し、そして前記被覆球形顆粒の中の前記少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤は約90~約20重量部を構成し、そして前記テトラサイクリンまたはその塩および前記賦形剤の合計100重量部に基づいて、前記配合されたポリマーの被膜は約5~約35重量部を構成する、上記第1項記載の薬剤の送出系。

40 【0112】7、約25~約400mgの7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩を含有する、上記第1項記載の薬剤の送出系。

【0113】8、前記急速解放性顆粒(A) の中の前記賦形剤は、ラクトース、他の単糖類または二糖類、微結晶質セルロース、澱粉、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムクロスカルメロース、予備ゼラチン化澱粉、ポリビニルピロリドン、架橋したポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリ酢酸フタル酸ビニル、微結晶質セ

ルコースとラクトースとの組み合わせ、微結晶質セルロースとナトリウムカルボキシメチルセルロースとの組み合わせ、微結晶質セルロースとナトリウムクロスカルメロースとの組み合わせ、またはそれらの混合物からなる、上記第1項記載の薬剤の送出系。

【0114】9、前記急速解放性顆粒(A)の中の前記賦形剤は微結晶質セルロースからなる、上記第8項記載の薬剤の送出系。

【0115】10、前記被覆球形顆粒(B)の中の前記賦形剤は微結晶質セルロースとナトリウムクロスカルメロースとの組み合わせからなる、上記第8項記載の薬剤の送出系。

【0116】11、前記配合されたポリマーの被膜の配合物は、(a)メチルセルロース、(b)エチルセルロース、(c)ヒドロキシエチルセルロース、(d)ヒドロキシプロピルセルロース、(e)ヒドロキシプロピルメチルセルロース、(f)フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、(g)酢酸フタル酸セルロース、(h)コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、(i)(メト)アクリル酸またはそのエステル、またはポリマーまたはコポリマー、(j)ポリ酢酸フタル酸ビニル、(k)ポリ酢酸ビニル、(l)酢酸セルロース、(m)脂肪酸およびそのエステル、(n)酢酸トリメリットセルロース、または(o)以上の任意のものの混合物、から選択される少なくとも2種のポリマーの単独か、あるいはそれと可塑剤、着色剤、または顔料との組み合わせからなり、水の中で部分的に腐食されかつ約4.5~約6.5の範囲のpHを有する媒質の中で実質的に完全に溶解するように適合されている、上記第1項記載の薬剤の送出系。

【0117】12、上記第1項記載の薬剤の送出系を温血哺乳動物に投与することからなる、治療の有効レベルの7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩を温血哺乳動物の血流の中に約24時間の間維持する方法。

【0118】13、工程：

(I) (a) (i) 有効量の少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤、および(ii) 有効抗バクテリア量の7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩を配合し、

(b) 生ずる配合物を造粒液体の存在下に造粒し、

(c) 生ずる顆粒を押出し、(d) 生ずる押出物を球形にして急速解放性顆粒を形成し、前記急速解放性顆粒は約3.9より小さいpHを有する媒質の中で前記テトラサイクリンまたはその塩を実質的に完全に解放するように適合し、そして(e) 前記急速解放性顆粒を乾燥する、ことによって、初期配合成分を形成し、そして

(II) (a) (A) (a) (i) と同一であるか、あるいは異なることができる、独立の有効量の少なくとも1種の薬剤として許容される賦形剤、および(ii) 独

立の有効抗バクテリア量の7-ジメチルアミノ-6-デオキシ-6-デメチルテトラサイクリンまたはその無毒の酸付加塩を配合し、(b) 生ずる配合物を造粒液体の存在下に造粒し、(c) 生ずる顆粒を押出し、(d) 生ずる押出物を球形にして被覆球形顆粒を形成し、(e) 前記前駆体を乾燥し、(f) 前記前駆体を実質的に均一な被膜で被覆する、前記被膜は少なくとも2種のポリマーの配合物からなり、前記ポリマーの一方は非pH感受性でありかつ水の中で急速に腐食され、そして前記ポリマーの他方はpH感受性でありかつ約4.5~約6.5の範囲のpHを有する媒質の中で腐食される、ことによって二次配合成分を形成し、そして(B) 硬質または軟質の外殻のカプセルに、工程(I)により調製された約51~約80重量部の急速解放性顆粒および工程(II)により調製された約20~約49重量部の遅く解放性の顆粒を少なくとも部分的に充填し、そして必要に応じてカプセルを密封することによって、経口的投与形態のコントロールされた解放性の薬剤組成物をそれから調製する、からなる、薬剤の送出系を調製する方法。

【0119】14、前記カプセルに、前記顆粒の100重量部当たり、工程(I)により調製された約55~約70重量部の急速解放性顆粒および工程(II)により調製された約30~約45重量部の遅く解放性の顆粒をに充填する、上記第13項記載の方法。

【0120】15、前記カプセルに、前記顆粒の100重量部当たり、工程(I)により調製された約60重量部の急速解放性顆粒および工程(II)により調製された約40重量部の遅く解放性の顆粒をに充填する、上記第13項記載の方法。

30 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明による未被覆の急速解放性の顆粒および配合されたポリマー被覆の球形顆粒の前駆体を製造する方法のグラフの例示である。

【図2】本発明による被覆された急速解放性の顆粒および配合されたポリマー被覆の球形顆粒を製造する方法のグラフの例示である。

【図3】pH約4.0を有する媒質の中の本発明の配合されたポリマー被覆の球形顆粒からのミノサイクリンの解放速度を本発明でないものと関連して示すグラフの例示である。

【図4】図3におけるようであるが、pH6.0を有する媒質の中の、配合されたポリマー被覆の球形顆粒からミノサイクリン塩酸塩の解放速度を示すグラフの例示である。

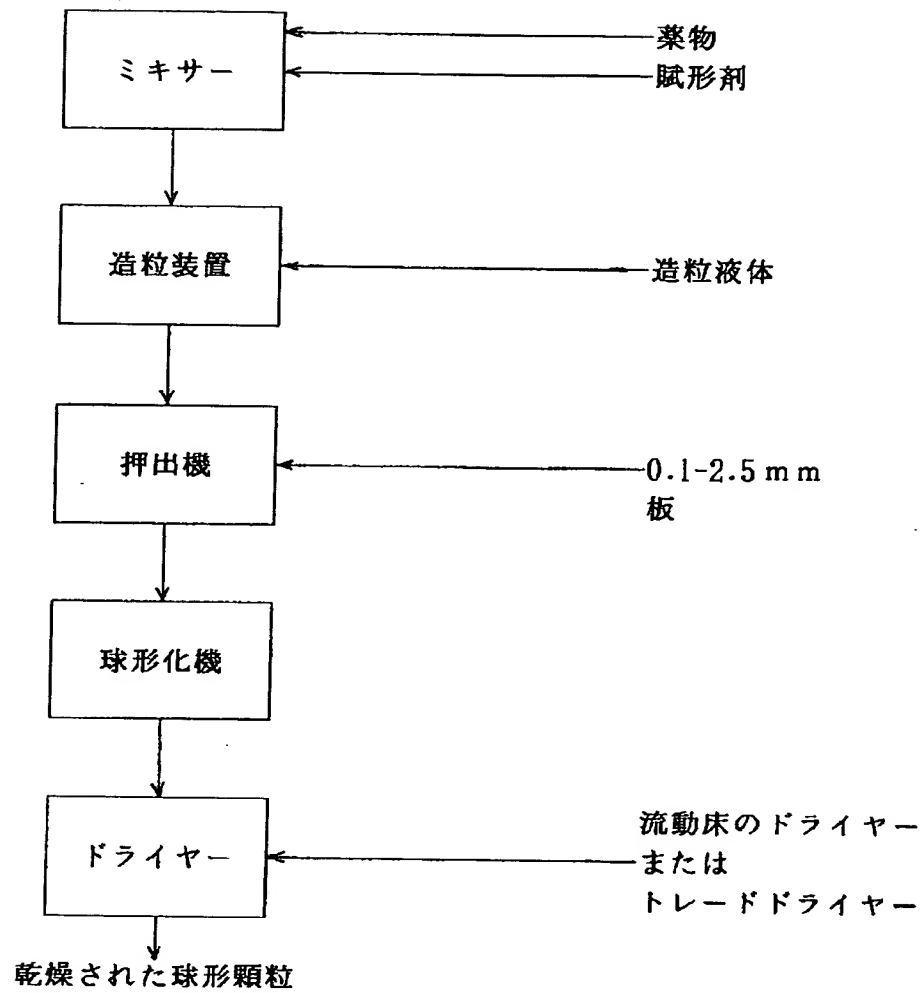
【図5】本発明による経口的投与単位形態、本発明によらない2つの経口的投与単位形態、および現在レーダー・ラボラトリーズ(Lederle Laboratories)から入手可能な経口的投与単位形態のミノサイクリンの1日2回の投与における、ヒト被検体へのミノサイクリンの1日1回投与の血液血清濃度のレベル

のグラフの例示である。

*

【図1】

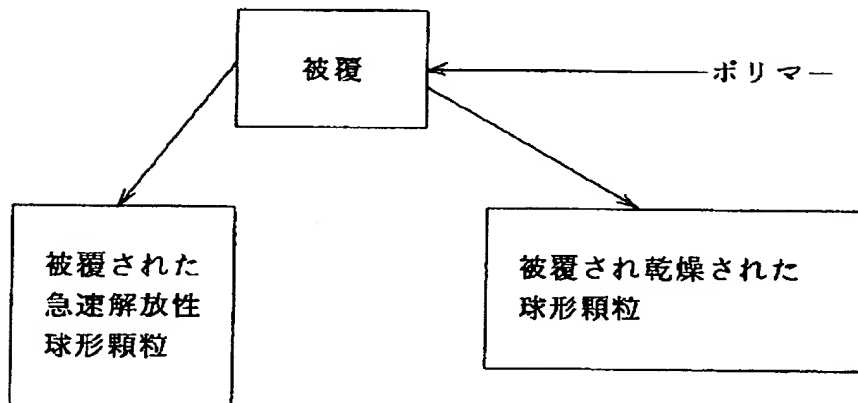
シリカゲルの調整



【図2】

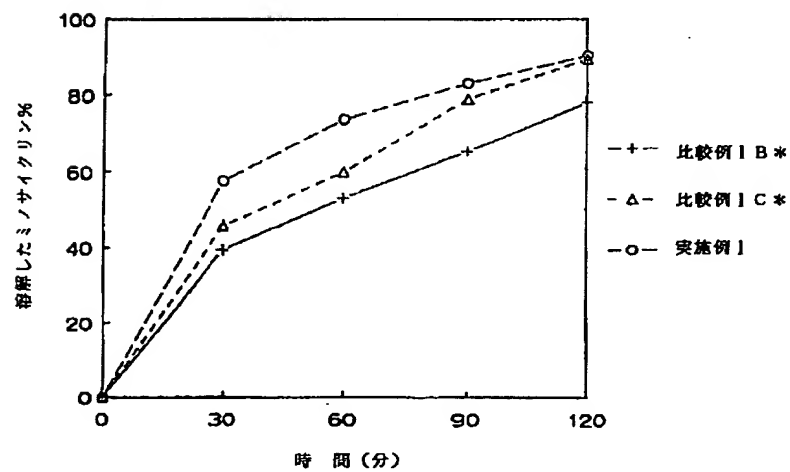
被覆された球形顆粒の調整

乾燥された球形顆粒（Aから）

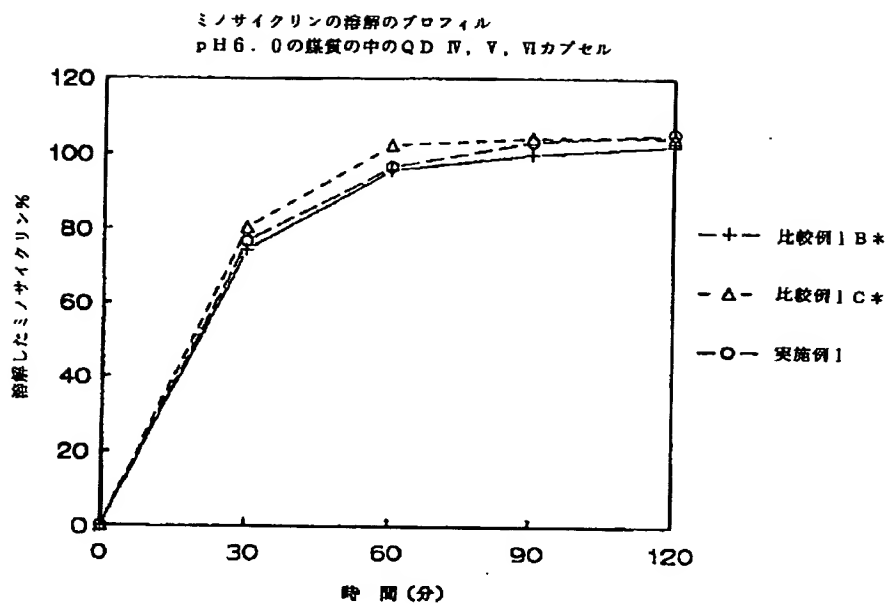


【図3】

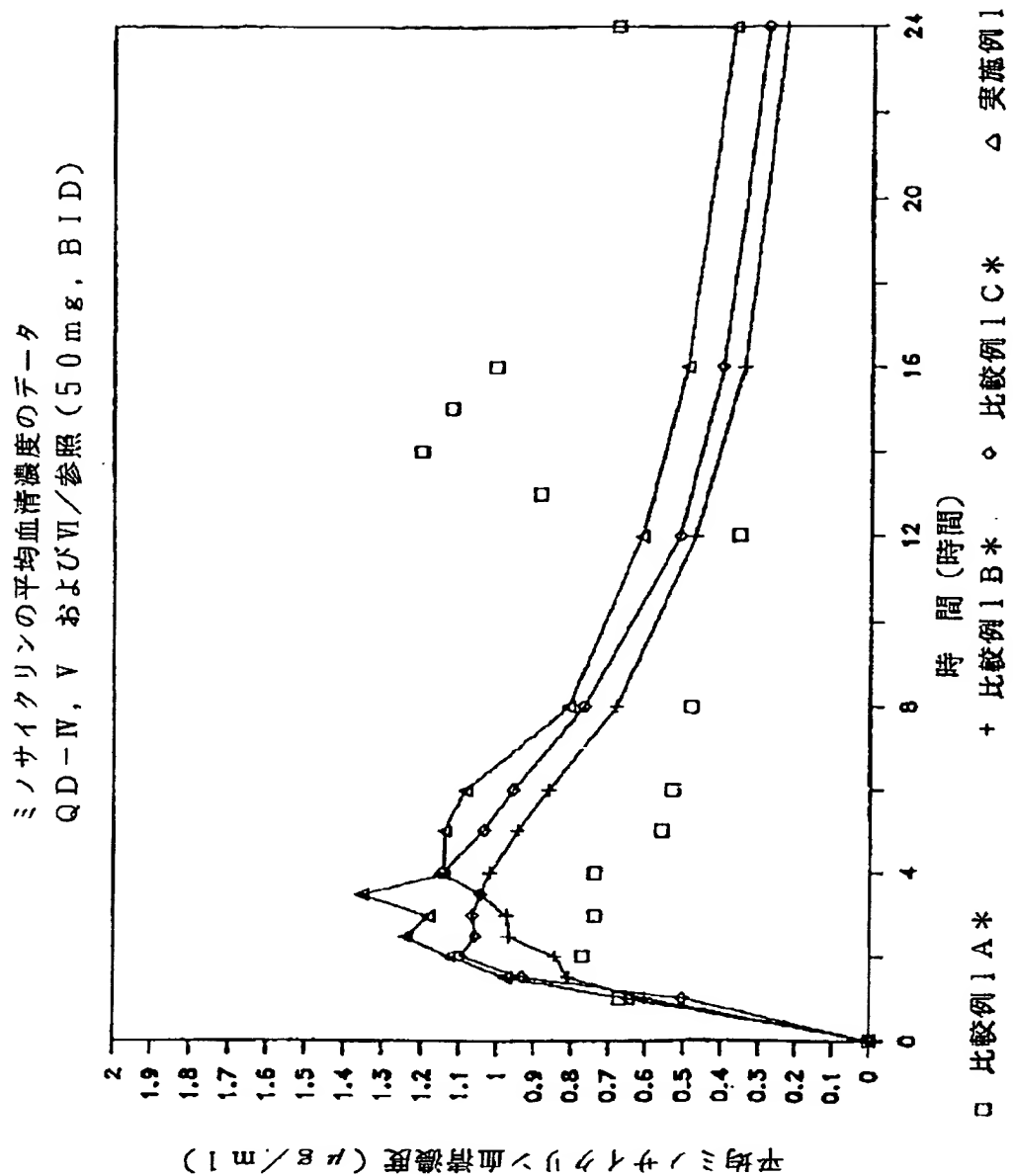
ミノサイクリンの溶解のプロファイル
 pH 4.0 の媒質の中の QD IV, V, VI カプセル



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(72)発明者 ジョセフ・ジェームズ・パロローズ・ジュニア

アメリカ合衆国ニューヨーク州12549モントゴメリイ・カイザータウンロード150

(72)発明者 キース・アンソニー・エルウエイ
イギリス・サウスハンプトンハント エス
オー32ジェイエル・シレルヒース・ツイン
ハムスヒル・デイビンスデイル (番地なし)

(72)発明者 マドウライ・グルサミイ・ガネサン
アメリカ合衆国ニューヨーク州10901サファ
アーン・ロナーガンドライブ59

(72)発明者 キーラン・ジョージ・ムーニイ
イギリス・ケント シーティ53エヌダブリ
ュー・ホワイトステイブル・チエスターフ
イールド・ザドライブ・ペンズハースト
(番地なし)

(72)発明者 ジェリイ・ペイン・ジョンソン
アメリカ合衆国ニュージャージー州07458
アツパーサドルリバー・オールドストーン
チャーチ29